

血漿遊離ヘモグロビン値を用いた 長期体外循環補助治療における溶血発生リスクの検証

電気・化学専攻 医用工学領域 2181220 片岡 怜

(主査：和多田 雅哉 教授 副査：島谷 祐一 准教授, 森 晃 教授)

1. 緒言

今日まで人工心肺(cardiopulmonary bypass: CPB)や体外式膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation: ECMO), 左室補助人工心臓(left ventricular assist device: LVAD)などの体外式生命維持装置(extracorporeal life support: ECLS)では、体外循環の技術的な発展を遂げてきたが、未だに溶血は問題の一因となっている^[1-8]。溶血は急性腎障害(acute kidney injury: AKI)を引き起こす要因となり、死亡率の増加に関連していると報告されている^[1-6]。

Extracorporeal Life Support Organization(ELSO)の ECMO ガイドライン^[9]による溶血の指標として、血漿中の遊離ヘモグロビン(plasma free hemoglobin: PFHb)は 0.01g/dL 未満で管理を行い、0.05g/dL を越える場合は原因を調査する必要があるとされているが、本邦における ECLS の PFHb に関する報告は少ない。

筆者が勤務している国立成育医療研究センターでは、2017年11月より ECMO, LVAD による長期間体外循環補助治療中の溶血評価として PFHb を測定している。今回、2022年3月まで PFHb を測定した小児領域 45 症例において後方視点検討を行ったので報告する。なお、本研究の要旨は第 46 回日本体外循環技術医学会大会^[10]ならびに体外循環技術 Vol.49 No.2(2022)^[11]にて報告した。

2. 対象症例

2.1 使用システム

ECMO, VAD システムは駆動装置として泉工医科工業社製メラ人工心肺装置 HAS 型, HAS II 型, メラ遠心血液ポンプシステム HAS-CFP, HCS-CFP UNIMO を使用した。カニューレは Medtronic 社製 BIOMEDICUS シリーズ, 泉工医科工業社製 PCKC シリーズ, 小児脱血用カニューレ TWN シリーズ, MAQUET 社製 HLS カニューレシリーズをサイズ別で使い分けた。人工肺も同様に泉工医科工業社製 HPO-06H-C, HPO-23WH-C, ニプロ社製 BIOCUBE C 2000P を使用した。

ECMO 各症例における装置・回路構成と使用カニューレは目標流量と体重に対応した選択基準表(表 1)を参考に外科医や集中治療医と協議して選択した。使用する血液ポンプは、体重 20kg 未満をローラーポンプ、体重 20kg 以上あるいは体外循環式心肺蘇生法(extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: ECPR)では遠心ポンプの使用を基準とした。回路プライミング時は必要に応じて血液充填を行った。その際はプライミングラインに血液濃縮器を組み込み、サブパック血液ろ過用補充液-Bi[®]にて血液洗浄し電解質の補正を原則行った。

表 1 ECMO 回路の選択基準表

| 流量 [mL/min] | 体重 [kg] | 送血管 [Fr] | 脱血管 [Fr] | 心房脱血 [Fr] | 回路サイズ | 人工肺 | 回路充填量 [mL] |
|----------------|------------|-------------|-------------|--------------|---------|-------------------------------------|------------------|
| 350 | ～3 | 8 | 8 | 14 | 1000仕様 | HPO-06H-C | 160 |
| ～700 | ～7 | | 10 | 16 | | | |
| ～1000 | ～10 | | 12 | 18 | | | |
| ～1500 | ～15 | 12 | 14 | 20 | 2000仕様 | BIOCUBE C 2000P or HPO-23WH-C | 240 or 390 |
| ～2000 | ～20 | 14 | 16 / 18 | 24 | | | |
| ～2500 | ～30 | 16 | 19 / 20 | 30 | 遠心ポンプ仕様 | HPO-23WH-C | 500 |
| ～3200 | ～40 | | 21 / 22 | 34 | | | |
| ～4000 | ～50 | | 18 | 24 | | | |
| ～4300 | 50～ | 20 | 24 | 36 | | | |
| ～5000 | | | | | | | |

2.2 症例の内訳

2017年11月から2022年3月までのPFHbを測定したECMO 44症例、遠心ポンプによるLVAD管理1症例を対象とした。

ECMO対象症例の内訳を表2に示す。導入時のECMOにおけるV-A supportは33症例(75.0%)、V-V supportは11症例(25.0%)であった。ECMOで使用した血液ポンプは、ローラーポンプ26症例(59.1%)、遠心ポンプ18症例(40.9%)であった。そのうち、ECPRにてV-A supportを遠心ポンプにて緊急導入後にローラーポンプに変更した1症例は、導入して1時間後にシステム変更を行ったためローラーポンプに分類した。

施行中の回路トラブルによるローラーポンプから遠心ポンプへのシステム変更は1症例(2.3%)、長期管理によるローラーポンプから遠心ポンプへのシステム変更は1症例(2.3%)、遠心ポンプからローラーポンプへのシステム変更は2症例(4.5%)であった。回路内血栓の発生や人工肺ガス交換能低下などを目安として総合的に判断し、12症例(27.3%)で合計32回の回路交換を行った。35症例(79.5%)で血液透析回路をECMO回路に接続し、持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy: CRRT)を行った。7症例(15.9%)で合計12回のハプトグロビン製剤をECMO管理中に投与した。ICU生存退室不可症例を死亡とカウントし、12症例(27.3%)であった。

LVAD対象症例は1症例であった。内訳を表3に示す。遠心ポンプを使用し、回路交換は合計2回行った。

3 検証方法

3.1 測定方法と溶血度分類

導入後の翌日から1日1回定期的(午前中)にPFHbの測定を行った。採血した血液を5分間遠心分離により得られた血漿を採取し、AMCO社製Plasma/Low Hemoglobin Hemocue[®](Hemocue[®])を使用した。Hemocue[®]の測定下限値が0.03g/dLであることから、0.03g/dL未満を「溶血なし」、0.03g/dL以上を「溶血あり」とした。溶血度の指標としてELSOのECMOガイドラインでPFHbが0.05g/dLを越える場合は原因調査が推奨されていること、0.10g/dLを越えると溶血尿が発生する^[12,13]ことを参考に、0.03～<0.05g/dLを「軽度溶血」、0.05～<0.10g/dLを「中等度溶血」、0.10g/dL以上を「高度溶血」として溶血度の分類を行った。

表 2 ECMO 対象症例

| | 全体 (n = 44) |
|--------------------------------|----------------|
| 年齢 (歳) | 3.20 ± 4.27 |
| 体重 (kg) | 12.3 ± 12.6 |
| 施行期間 (days) | 10.3 ± 20.5 |
| 血液ポンプ (ローラーポンプ ^{**}) | 26 (59.1%) |
| 血液ポンプ (遠心ポンプ) | 18 (40.9%) |
| 血液ポンプ変更 (ローラーポンプ → 遠心ポンプ) | 2 (4.5%) |
| 血液ポンプ変更 (遠心ポンプ → ローラーポンプ) | 2 (4.5%) |
| 回路交換 | 12 (27.3%) |
| CRRT併用 | 35 (79.5%) |
| ハプトグロビン製剤投与 | 7 (15.9%) |
| ECPR | 18 (40.9%) |
| 人工心肺離脱困難 | 3 (6.8%) |
| ECMO離脱後再導入 | 1 (2.3%) |
| AKI発症 | 30 (68.2%) |
| 死亡 | 12 (27.3%) |

mean ± S.D. ^{**}導入1時間後遠心ポンプからローラーポンプに変更した1症例を含む

表 3 LVAD 対象症例

| | 全体 (n = 1) |
|---------------|---------------|
| 年齢 (歳) | 4.05 |
| 体重 (kg) | 12.6 |
| 施行期間 (日) | 28.0 |
| 血液ポンプ (遠心ポンプ) | 1 |
| 回路交換 | 1 |
| CRRT併用 | - |
| ハプトグロビン製剤投与 | - |
| 人工心肺離脱困難 | - |
| AKI発症 | - |
| 死亡 | 1 |

3.2 検討方法

各群の比較において LVAD は ECMO とシステムが異なるため、群による比較対象は ECMO 症例のみとした。施行期間中の溶血の有無で比較し、検討を行った。施行中の最大 PFHb 値にて溶血度別に症例を分類し、施行期間、AKI 発症数、死亡数を評価した。また、ECPR 群と人工心肺離脱困難・ECMO 再導入群における溶血の有無と AKI 発症数、死亡数の関係について検討した。回路交換を行った 12 症例(合計 32 回)とハプトグロビン製剤を投与した 7 症例(合計 12 回)で、それぞれ回路交換前後とハプトグロビン製剤投与前後で測定した PFHb 値にて溶血度分類による変化の比較を行った。ECMO 全症例の軽度溶血・中等度溶血・高度溶血のそれぞれに達した時点の施行期間を統計し、各溶血度における溶血回避率を算出した。併せて、ECMO 全症例を対象に、溶血を認めた時点の ECMO 施行期間から条件別に溶血回避率を算出し、各群の比較検討を行った。特に、文献報告が少ない ECLS 施行期間の長期化が溶血悪化の進行に及ぼす影響と、ローラーポンプを使用した ECLS に着目して検証を行った。

2 群間の連続量データは Wilcoxon rank sum test, カテゴリカルデータは Fisher's exact test, 溶血回避率の算出および比較を Kaplan-Meier method と Log rank test にてそれぞれ解析を行い、 $p < 0.05$ にて有意差ありとした。統計解析ソフトには EZR^[14]を使用した。

4 結果

4.1 溶血の有無による 2 群間の比較

表 4 に溶血の有無による 2 群間の比較の結果を示す。溶血なし 16 症例(36.4%)、溶血あり 28 症例(63.6%)であった。溶血を認めた群において ECMO 施行期間(days)で有意に長期(2.49 ± 1.13 vs. 14.4 ± 24.7 ; $p < 0.0001$)であった。また、ECMO 導入時の V-A support は V-V support と比べて有意に溶血を認め($p = 0.009$)、V-V support で溶血を認めた 2 症例はともに ECMO 施行期間が 28 日と長期であった。年齢(歳)、体重(kg)、ECMO 導入時に使用した血液ポンプ(ローラーポンプ vs. 遠心ポンプ)で有意差は認められなかった。ECPR、人工心肺離脱困難、AKI 発症、死亡の割合では、溶血を認めた群で非常に

多かった。

表 4 溶血の有無による比較

| | 溶血なし (n = 16 : 36.4%) | 溶血あり (n = 28 : 63.6%) | P-values |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| 年齢 [歳] | 3.56 ± 4.05 | 2.99 ± 4.38 | n.s. |
| 体重 [kg] | 12.7 ± 10.6 | 12.1 ± 13.6 | n.s. |
| 施行期間 [days] | 2.49 ± 1.13 | 14.4 ± 24.7 | < 0.0001 |
| MODE (V-A support) | 8 (24.2%) | 25 (75.8%) | 0.009 |
| (V-V support) | 8 (72.7%) | 3 (27.3%) | |
| 血液ポンプ (ローラーポンプ) | 10 (38.5%) | 16 (61.5%) | n.s. |
| (遠心ポンプ) | 6 (33.3%) | 12 (66.7%) | |
| 回路交換 | 2 (16.7%) | 10 (83.3%) | |
| CRRT併用 | 9 (25.7%) | 26 (74.3%) | |
| ハプトグロビン製剤投与 | - | 7 (100%) | |
| ECPR | 3 (16.7%) | 15 (83.3%) | |
| 人工心肺離脱困難 | - | 3 (100%) | |
| ECMO離脱後再導入 | - | 1 (100%) | |
| AKI発症 | 6 (20.0%) | 24 (80.0%) | |
| 死亡 | 1 (8.3%) | 11 (91.7%) | |

mean ± S.D. n.s. : not significant
Wilcoxon rank sum test
Fisher's exact test

4.2 ECMO 施行中の最大 PFHb 値による溶血度分類比較

表 5 に ECMO 施行中の最大 PFHb 値による溶血度分類比較の結果を示す。軽度溶血から中等度溶血，高度溶血へ重症化するほど，AKI 発症，死亡の割合が高くなる傾向であった。

表 5 ECMO 施行中の最大 PFHb 値による溶血度分類

| | 症例数 (n = 44) | 施行期間 [days] | AKI発症 (n = 30) | 死亡 (n = 12) |
|-------|-----------------|----------------|-------------------|----------------|
| 溶血なし | 16 (36.4%) | 2.49 ± 1.13 | 6 (20.0%) | 1 (8.3%) |
| 軽度溶血 | 3 (6.8%) | 12.5 ± 11.0 | 2 (6.7%) | - |
| 中等度溶血 | 13 (29.5%) | 7.82 ± 6.72 | 10 (33.3%) | 5 (41.7%) |
| 高度溶血 | 12 (27.3%) | 22.0 ± 35.1 | 12 (40.0%) | 6 (50.0%) |

mean ± S.D.

4.3 ECPR 群と人工心肺離脱困難・ECMO 再導入群

表 6 に ECPR 群における溶血の有無と AKI 発症，死亡数の関係について，表 7 に人工心肺離脱困難・ECMO 再導入群における溶血の有無と AKI 発症，死亡数の関係について示す。ECPR 群 83.3%，人工心肺離脱困難・ECMO 再導入群 100%で溶血を認めた。ともに溶血あり症例で AKI 発症，死亡は高い割合であった

表 6 ECPR 群の溶血有無による比較

| | 症例数 (n = 18) | AKI発症 (n = 15) | 死亡 (n = 9) |
|------|-----------------|-------------------|---------------|
| 溶血なし | 3 (16.7%) | 1 (6.7%) | 1 (14.3%) |
| 溶血あり | 15 (83.3%) | 14 (93.3%) | 8 (85.7%) |

表 7 人工心肺離脱困難・ECMO 再導入群の溶血有無による比較

| | 症例数 (n = 4) | AKI発症 (n = 2) | 死亡 (n = 1) |
|------|----------------|------------------|---------------|
| 溶血なし | - | - | - |
| 溶血あり | 4 (100%) | 2 (100%) | 1 (100%) |

4.4 回路交換前後とハプトグロビン製剤投与前後の溶血度変化

回路交換後前後の溶血度分類を表 8 に、回路交換後の溶血度変化を表 9 に示す。また、ハプトグロビン製剤投与前後の溶血度分類を表 10 に、ハプトグロビン製剤投与後の溶血度変化を表 11 に示す。回路交換後 28.1%、ハプトグロビン製剤投与後 25.0%で溶血の改善を認めた。回路交換後 12.5%、ハプトグロビン製剤投与後 8.3%でともに溶血が悪化に進行する割合は低い傾向であった。

表 8 回路交換前後の溶血度分類

| | 交換前 | 交換後 |
|---------|------------|------------|
| 溶血なし | 14 (43.8%) | 20 (62.5%) |
| 軽度溶血 | 8 (25.0%) | 5 (15.6%) |
| 中等度溶血 | 4 (12.5%) | 4 (12.5%) |
| 高度溶血 | 5 (15.6%) | 2 (6.3%) |
| 未測定(不明) | 1 (3.1%) | 1 (3.1%) |

表 9 回路交換後の溶血度変化

| | 溶血改善 | 溶血悪化 | 変化なし | 不明 |
|-----|-----------|-----------|------------|----------|
| 交換後 | 9 (28.1%) | 4 (12.5%) | 17 (53.1%) | 2 (6.3%) |

表 10 ハプトグロビン製剤投与前後の溶血度分類

| | 投与前 | 投与後 |
|-------|-----------|-----------|
| 溶血なし | - | 2 (16.7%) |
| 軽度溶血 | - | 1 (8.3%) |
| 中等度溶血 | 3 (25.0%) | - |
| 高度溶血 | 9 (75.0%) | 9 (75.0%) |

表 11 ハプトグロビン製剤投与後の溶血度変化

| | 溶血改善 | 溶血悪化 | 変化なし |
|-----|-----------|----------|-----------|
| 投与後 | 3 (25.0%) | 1 (8.3%) | 8 (66.7%) |

4.5 各条件別における ECMO 施行期間と溶血回避率の比較

4.5.1 軽度溶血 vs. 中等度溶血 vs. 高度溶血

各溶血度別の溶血回避率を図 4 に示す。溶血を回避した施行時間中央値は、軽度 42.5 時間、中等度溶血 94.1 時間、高度溶血 449.9 時間であり、施行期間が長期化するほど有意に溶血の重症度が上昇した($p < 0.0001$)。

4.5.2 ECPR vs. 人工心肺離脱困難・ECMO 再導入 vs. 該当なし

ECPR 群と人工心肺離脱困難・ECMO 再導入群、それらに該当しない群に分類した溶血回避率を図 5 に示す。ECPR 群で溶血回避した施行時間中央値は 16.0 時間、人工心肺離脱困難・ECMO 再導入群は 36.6 時間であり、該当なし群は 94.1 時間であった。ECPR 群と人工心肺離脱困難・ECMO 再導入群では、該当なし群に比べ、有意に早期に溶血が発生した($p = 0.018$)。

4.5.3 V-A support vs. V-V support

V-A support と V-V support で比較した溶血回避率を図 6 に示す。V-A support で溶血回避した施行時間中央値は 23.6 時間であり、V-V support に対して有意に早期で溶血を認めた($p < 0.002$)。

4.5.4 ローラーポンプ vs. 遠心ポンプ

ローラーポンプ使用群と遠心ポンプ使用群で比較した溶血回避率を図 7 に示す。溶血回避した施行時間の血液ポンプの比較において、ローラーポンプの中央値は 33.6 時

間、遠心ポンプの中央値は 41.6 時間で有意差はなかった。

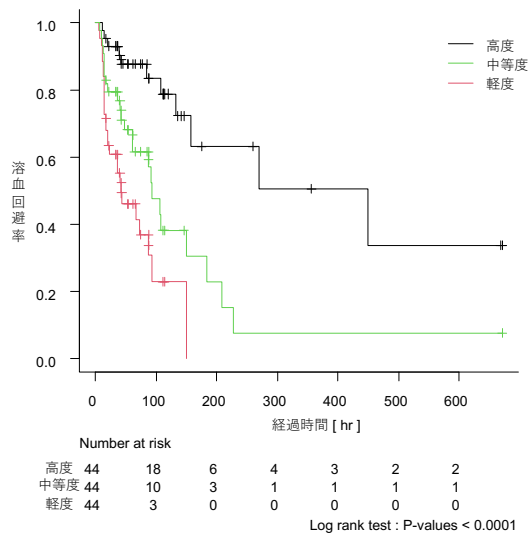


図 4 溶血回避率

(軽度溶血 vs. 中等度溶血 vs. 高度溶血)

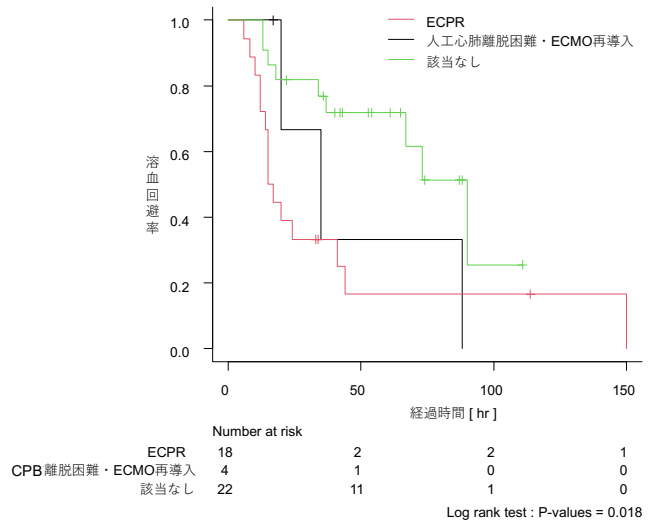


図 5 溶血回避率

(ECPR vs. 人工心肺離脱困難・ECMO 再導入 vs. 該当なし)

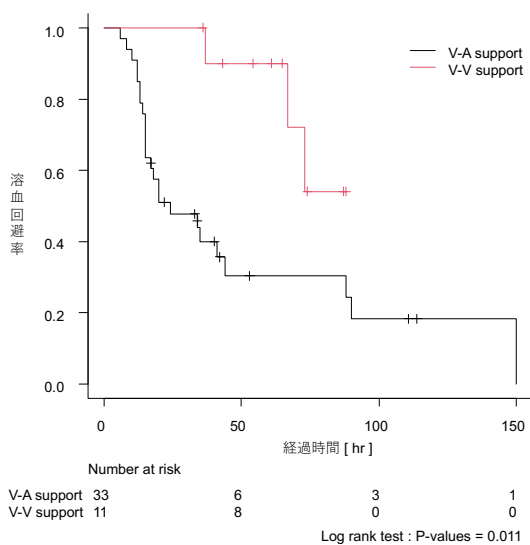


図 6 溶血回避率

(V-A support vs. V-V support)

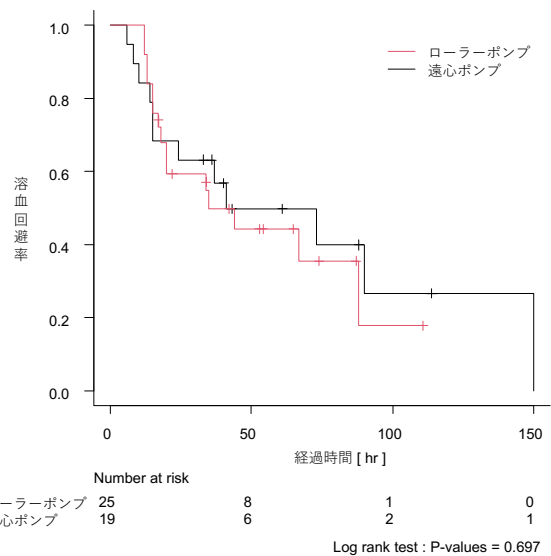


図 7 溶血回避率

(ローラーポンプ vs. 遠心ポンプ)

4.6 LVAD 症例

LVAD 症例では、導入後 281.6 時間経過時点で施行期間中の最大 PFHb 値 0.03g/dL の軽度溶血を認めた。

5 考察

体外循環による溶血の発生要因としては、回路内圧の変動(揚程)や血液ポンプ自体が血球に与えるストレスの影響など、様々な生理学および非生理学的要因が赤血

球損傷に影響を及ぼしている^[1,5-7,15]。本研究では、体格により目標灌流量が異なることから、人工肺やカニューレ、回路のサイズを使い分けたため、各々の単純な比較検討は困難であったが、既に各研究において揚程の差圧を抑えることが溶血回避において非常に重要であると解明されている^[1,3,16]。また、若年齢で低体重の患者であるほど、溶血が重症化する傾向であることが報告されているが^[3,4]、現状の対策としては、体格的に許容可能な範囲で適切なデバイス選択を行うことが溶血回避の対策となる。

今回、使用した血液ポンプの種類による有意差は認められなかった。ローラーポンプの方が溶血リスクの高い報告があるが^[4,17]、対してローラーポンプの方が高い報告もあり^[18,19]、血液ポンプ以外にも様々な要因が ECMO 管理中の赤血球損傷に関与していることが、これらの矛盾した結果を導いていると思われる^[3,7]。

溶血の有無による 2 群間の結果から、ECMO 施行期間の長期化により溶血発生および重症化のリスクが上昇することが示された。また、ECPR 群や人工心肺離脱困難症例では ECMO 導入後早期に溶血発生を認める傾向であった。溶血が発生し重症化するほど AKI 発症率や死亡率が高く、これまでの報告と傾向は一致していた^[1-6]。軽度溶血を認めてから短時間で中等度溶血に進行するため、軽度溶血を認めた時点で対応を行う必要がある。対応策として、回路交換^[1,4]やハプトグロビン製剤の投与^[1,8,20]によって PFHb 値の低下や溶血尿の軽減に期待ができる。また、ECMO と CRRT 併用は溶血発生を促進する報告がある^[1,2,4,7,15]ため、それに留意して CRRT を併用すべきであると考えられる。ECMO 症例において V-A support は V-V support と比較し有意に溶血の発生が多かった。病態的に可能であれば、V-A support から V-V support や LVAD への変更も一つの対応手段であると考えられる。遠心ポンプによる LVAD 症例は、導入してから 281.6 時間後の溶血発生を認めるまで ECMO 群よりも長期間で溶血を回避した。揚程を低く抑えられたことや CRRT を使用しなかったことが要因として推察される。

6 結語

ECLS 施行時間が長期化するほど溶血発生率が上昇し、また溶血の重症化が進行することが判明した。溶血の発生により AKI 発症や死亡リスクと関連があるため、溶血回避を考慮した各種デバイスの適切な選択や、ECMO 導入後は早期離脱に向けた治療戦略を検討すべきであると考えられた。

参考文献

- [1] Dufour N, Radjou A, Thuong M, “Hemolysis and plasma free hemoglobin during extracorporeal membrane oxygenation support: From clinical implications to laboratory details. A review,” ASAIO J, Vol.66, No.3, pp.239-246, 2020.
- [2] Gbadegesin R, Zhao S, Lin JJ, et al, “Significance of hemolysis on extracorporeal life support after cardiac surgery in children,” *Pediatr Nephrol*, Vol.24, pp.589-595, 2009.
- [3] Lou S, MacLaren G, Butt W, et al, “Hemolysis in pediatric patients receiving centrifugal-pump extracorporeal membrane oxygenation: Prevalence, risk factors, and outcomes,” *Crit Care Med*, Vol.42, pp.1213-1220, 2014.

- [4] Okochi S, Cheung EW, Middlesworth W, et al, “An analysis of risk factors for hemolysis in children on extracorporeal membrane oxygenation,” *Pediatr Crit Care Med* Vol.19, pp.1059-1066, 2018.
- [5] Lehle K, Philipp A, Muller T, et al, “Technical-induced hemolysis in patients with respiratory failure supported with veno-venous ECMO - Prevalence and risk factors,” *PLoS One* Vol.10, e0143527, 2015.
- [6] Omar HR, Mirsaeidi M, Mangar D, et al, “Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on extracorporeal membrane oxygenation support,” *PLoS One*, Vol.10, No.4, e0124034, 2015.
- [7] Dalton HJ, Cashen K, Reeder, Meert KL, et al, “Hemolysis during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: Associations with circuitry, complications, and mortality,” *Pediatr Crit Care Med*, Vol.19, No.11, 1067-1076, 2018.
- [8] 野村耕司, 黒澤博身, 堀越茂樹, ほか, 体外循環時の溶血による腎障害とハプトグロビン投与効果, *日心外会誌*, Vol.22, No.5, pp.404-408, 1993.
- [9] Extracorporeal Life Support Organization, “General Guidelines for all ECLS Cases, Version1.4,” Ann Arbor, MI, USA, 2017.
- [10] 片岡怜, 大橋牧人, 鈴木康之, ほか, 長期間体外循環における血漿遊離ヘモグロビン測定による溶血発生リスクの検証, *体外循環技術*, Vol.48, No.3, pp.262-262, 2021.
- [11] 片岡怜, 大橋牧人, 鈴木康之, ほか, 長期体外循環補助における血漿遊離ヘモグロビン測定による溶血発生因子の検証, *体外循環技術*, Vol.49, No.2, pp.103-111, 2022.
- [12] 草川實, 体外循環の実際, 初版, pp.223-234, 南江堂, 1991.
- [13] 中前健二, 竹中利尾, 筒井信幸, ほか, 有血充填, 無血充填, 体外循環における血清及び, 尿中の溶血について, *体外循環技術*, Vol.10, No.1, pp.67-69, 1984.
- [14] Kanda Y, “Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statistics,” *Bone Marrow Transplant*, Vol.48, pp.452-458, 2013.
- [15] Betrus C, Remenapp R, Lin JJ, et al, “Enhanced hemolysis in pediatric patients requiring extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy,” *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, Vo.13, No.6, pp.378-383, 2007.
- [16] 中島康佑, 永田和之, 坂口太一, ほか, 経皮的心肺補助管理中の溶血回避の重要性とその対策, *体外循環技術*, Vol.44, No.2, pp.81-87, 2017.
- [17] Barrett CS, Jagers JJ, Thiagarajan RR, et al, “Outcomes of neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation support using centrifugal versus roller blood pumps,” *Ann Thorac Surg*, Vol.94, No.5, pp.1635-1641, 2012.
- [18] Bennett M, Horton S, Brizard C, et al, “Pump-induced haemolysis : A comparison of short-term ventricular assist devices,” *Perfusion*, Vol.19, No.2, pp.107-111, 2004.
- [19] Byrnes J, McKamie W, Fiser R, et al, “Hemolysis during cardiac extracorporeal membrane oxygenation: A case-control comparison of roller pumps and centrifugal pumps in a pediatric population,” *ASAIO J*, Vo.57, No.5, pp.456-461, 2011.
- [20] 後藤健宏, 谷誠二, 新保秀人, ほか, 先天性心疾患における人工心肺中の血漿遊離ヘモグロビン管理と腎保護効果 -Hemocue®の測定値を指標としたハプトグロビン製剤の投与戦略-, *体外循環技術*, Vol.44, No.1, pp.7-13, 2017.